

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

EDTA-STABILE
SERUM-PARAOXONASEAKTIVITÄT
BEI EINEM JUGOSLAWISCHEN
KOLLEKTIV AUS LJUBLJANA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hartmut Rosenbauer
aus Nürnberg

1984

1984 № 259



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

**EDTA-STABILE
SERUM-PARAOXONASEAKTIVITÄT
BEI EINEM JUGOSLAWISCHEN
KOLLEKTIV AUS LJUBLJANA**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hartmut Rosenbauer
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wüermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>EINLEITUNG</u>	5
II. <u>PROBLEMSTELLUNG</u>	13
III. <u>JUGOSLAWIEN</u>	14
1. Rassische Zuordnung	16
2. Bevölkerung Sloweniens	19
IV. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	21
1. Probanden	21
2. Gewinnung der Seren	21
3. Aufbewahrung und Transport	21
4. Lagerung bis zur Messung	22
5. Messung der EDTA-stabilen Paraoxonase-	
aktivität	22
6. Ergebnisse	25
V. <u>STATISTISCHE AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGS-</u>	
<u>ERGEBNISSE</u>	31
1. Erfassung und Auswertung der Daten	31
2. Überprüfung auf eine Korrelation zwischen	
Probandenalter und EDTA-stabiler Para-	
oxonaseaktivität	37
3. Überprüfung auf eine Geschlechtsabhängig-	
keit der EDTA-stabilen Paraoxonase	41

	Seite
4. Prüfung einer Korrelation zwischen der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität und der Paraoxonase-Gesamtaktivität	41
VI. <u>DISKUSSION</u>	45
VII. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	47
VIII. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	48

I. EINLEITUNG

Parathion (E 605, O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat) hat, obwohl schon 1944 von G. SCHRADER entdeckt, auch heute noch nichts von seiner Bedeutung verloren und findet als Insektizid und Akarizid weltweit Anwendung zum Schutz von Ernten.

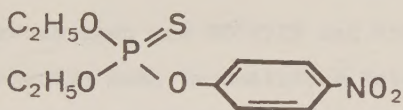


Abb. 1: Parathion

Der Wirkungsmechanismus der organischen Phosphorsäureester konnte 1947 von GROB aufgeklärt werden. Die toxische Wirkung dieser Substanzen beruht auf einer im allgemeinen irreversiblen Verbindung mit den Cholinesterasen, die durch Phosphorylierung blockiert werden. Aufgrund des fehlenden Abbaus kommt es zu einem Anstieg der Acetylcholinmenge und schließlich zu einer endogenen Acetylcholinvergiftung mit nikotin- und muskarinähnlicher Symptomatik (MOESCHLIN 1980), verursacht durch eine Dauerdepolarisation der cholinergen Synapsen.

Entscheidend für die Toxizität des Parathion ist seine Umwandlung in das Sauerstoffanalogon Paraoxon (E 600, O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat, das den eigent-

lichen Cholinesterasehemmer und damit Giftstoff darstellt (NEAL 1971, POORE und NEAL 1972).

Beim Warmblüterorganismus findet der Stoffwechsel des Parathion zum größten Teil in der Leber statt.

Dort dürfte insbesondere auch die Umwandlung zu Paraoxon erfolgen. In Abbildung 2 sind die bisher bekannten Umsetzungen von Parathion im Stoffwechsel dargestellt.

Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter

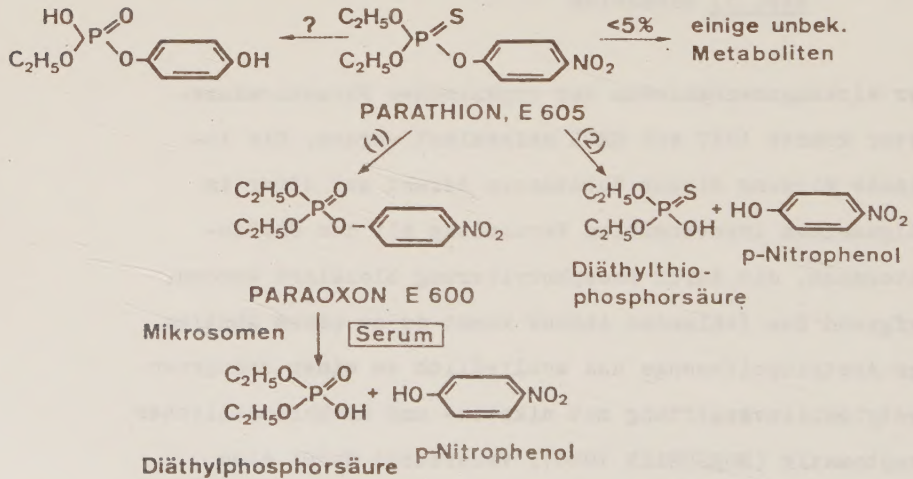


Abb. 2: Stoffwechsel von Parathion

ALDRIDGE (1953 a) fand im Serum von Kaninchen, Ratte und Pferd Esterasen, die p-Nitrophenylacetat, -propionat und -butyrat spalteten. Er teilte sie im Hinblick auf ihre Hemmbarkeit durch Paraoxon ein in A-Esterase (Arylesterase) und B-Esterase (Carboxylesterase). Die durch E 600 nicht hemmbaren Enzyme bezeichnete er als A-Esterasen, die gegen Paraoxon empfindlichen als B-Esterasen.

Seit den Untersuchungen von MOUNTER und WHITTAKER (1953) wird die A- Esterase auch "aromatische Esterase" genannt, weil sie Phenolester spaltet.

Noch im gleichen Jahr wies ALDRIDGE (1953 b) im Serum vieler Warmblüter ein Enzym nach, das in der Lage war, Paraoxon hydrolytisch zu spalten. Seitdem erscheint der Begriff "Paraoxonase".

In weiteren vergleichenden Untersuchungen (ALDRIDGE 1953 b) erwies sich dieses Enzym als identisch mit der bereits bekannten, aromatische Ester wie z. B. p-Nitrophenylacetat oder -propionat spaltenden A-Esterase.

MAIN (1960 a,b) versuchte, die Paraoxonase aus Schafs- serum möglichst rein darzustellen. Dabei konnte er zeigen, daß sein 80-95% reines Präparat zwar Paraoxon hydrolysiert, nicht jedoch Phenylacetat. Auch nach GELDMACHER -v.MALLINCKRODT et al. (1973) ist die Serum- paraoxonase ein Enzym mit hoher Substratspezifität, das bereits auf geringe Veränderungen am Substratmolekül reagiert.



GELDMACHER -v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969) fanden nach Inkubation von menschlichen Serumproben mit dem Alkylphosphat E 600 unterschiedliche Grade von Cholinesterase-Restaktivitäten. Erstellte man nun aufgrund der erhaltenen Werte ein Histogramm, so ergaben sich drei Gruppen von Probanden mit niedriger, mittlerer und hoher Restaktivität der Cholinesterase.

Als Ursache dafür sah man eine unterschiedliche Aktivität der Paraoxonase an, die nach der in-vitro-Vergiftung der Seren mit Paraoxon diesen Cholinesterase-inhibitor in unterschiedlich hohem Maße abbaut.

Diese Annahme konnte bewiesen werden durch eine Bestimmung der Serumcholinesterase-Restaktivität nach Inkubation mit Paraoxon in einer Konzentration von $3,2 \times 10^{-8}$ M, gemessen mit der Anti-ChE-Technik, und der parallel dazu bestimmten Aktivität der Serumpaeroxonase nach der Methode von KRISCH (1968). Dabei ergab sich ein hochsignifikanter Korrelationskoeffizient von $r = +0,86$, d. h., hohe Cholinesterase-Restaktivität entspricht einer hohen Paraoxonaseaktivität (GELDMACHER -v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter 1972).

Untersuchungen von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT, HOMMEL und DUMBACH (1979) an einem umfangreichen westdeutschen Kollektiv von insgesamt 799 Personen mit der Anti-ChE-Technik zeigten schließlich, daß die schon früher gefundenen drei Gruppen der Serumpaeroxonaseaktivität im Verhältnis niedrig : mittel : hoch = 59,9 : 31,6 : 6 vorliegen (siehe Abbildung 3).

Anzahl der
PERSONEN

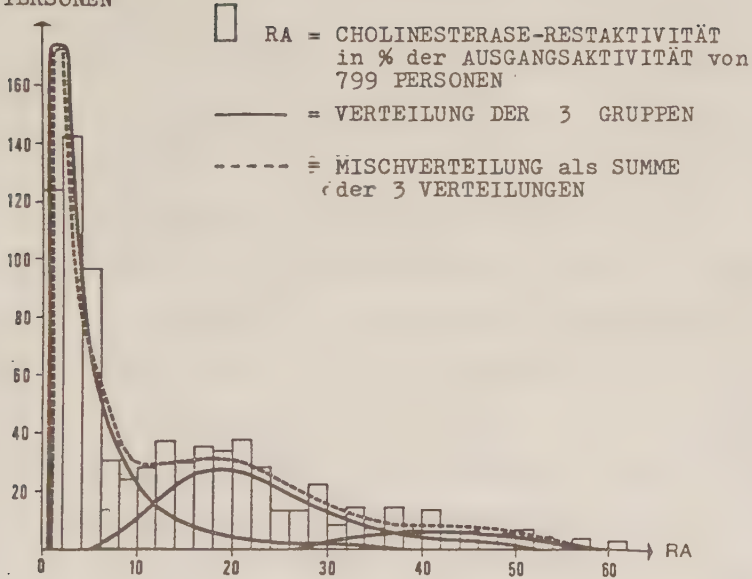


Abb. 3: Verteilung der Cholinesterase-Restaktivität
bei 799 Westdeutschen (nach DUMBACH 1976)

Untersuchungen von GELDMACHER -v.MALLINCKRODT und Mitarbeitern (1973) an 35 Familien mit insgesamt 52 Kindern mit der Anti-ChE-Technik sprachen eindeutig dafür, daß die Vererbung der drei Paraoxonase-Aktivitätsgruppen einem Zwei-Allele-Modell mit intermediärem Erbgang entsprach. Auch die Untersuchungen von KRISCH (1968),

ZECH und ZÜRCHER (1974) und DUMBACH (1976), bei denen das aus E 600 enzymatisch abgespaltene p-Nitrophenol bei einer Wellenlänge von $\lambda = 405$ nm direkt photometrisch bestimmt wurde, sprachen für das Zwei-Allele-Modell (Abb. 4).

Die Beobachtungen von ERDÖS und BOGGS (1961) über die Hydrolyse von Paraoxon im menschlichen Serum sowie in den Seren mehrerer Tierarten erbrachten eine unterschiedliche Hemmbarkeit durch verschiedene Stoffe. Danach blockierte z. B. Äthylendiamintetraessigsäure = EDTA teilweise oder vollständig die Hydrolyse von E 600 in den Seren.

Diese Ergebnisse wurden durch die Untersuchungen von SKRINJARIK-SPOLJAR und REINER (1968) weiter untermauert, da sie einen durch EDTA hemmbaren Enzymanteil der Serumparaoxonase und einen EDTA-stabilen Teil nachweisen konnten.

KRISCH (1968) untersuchte ebenfalls den Einfluß gewisser Inhibitoren auf die enzymatische Spaltung von E 600 durch menschliches Serum, wobei er besonders auf die Empfindlichkeit der Serumparaoxonase gegen Chelatbildner, insbesondere EDTA, hinwies.

Die von OMURO (1980) bei 35 Japanern und von HIERONYMUS (1981) bei 162 Vietnamesen gefundene EDTA-stabile Para-oxonaseaktivität zeigte eine angenäherte Normalverteilung (Abb. 5).

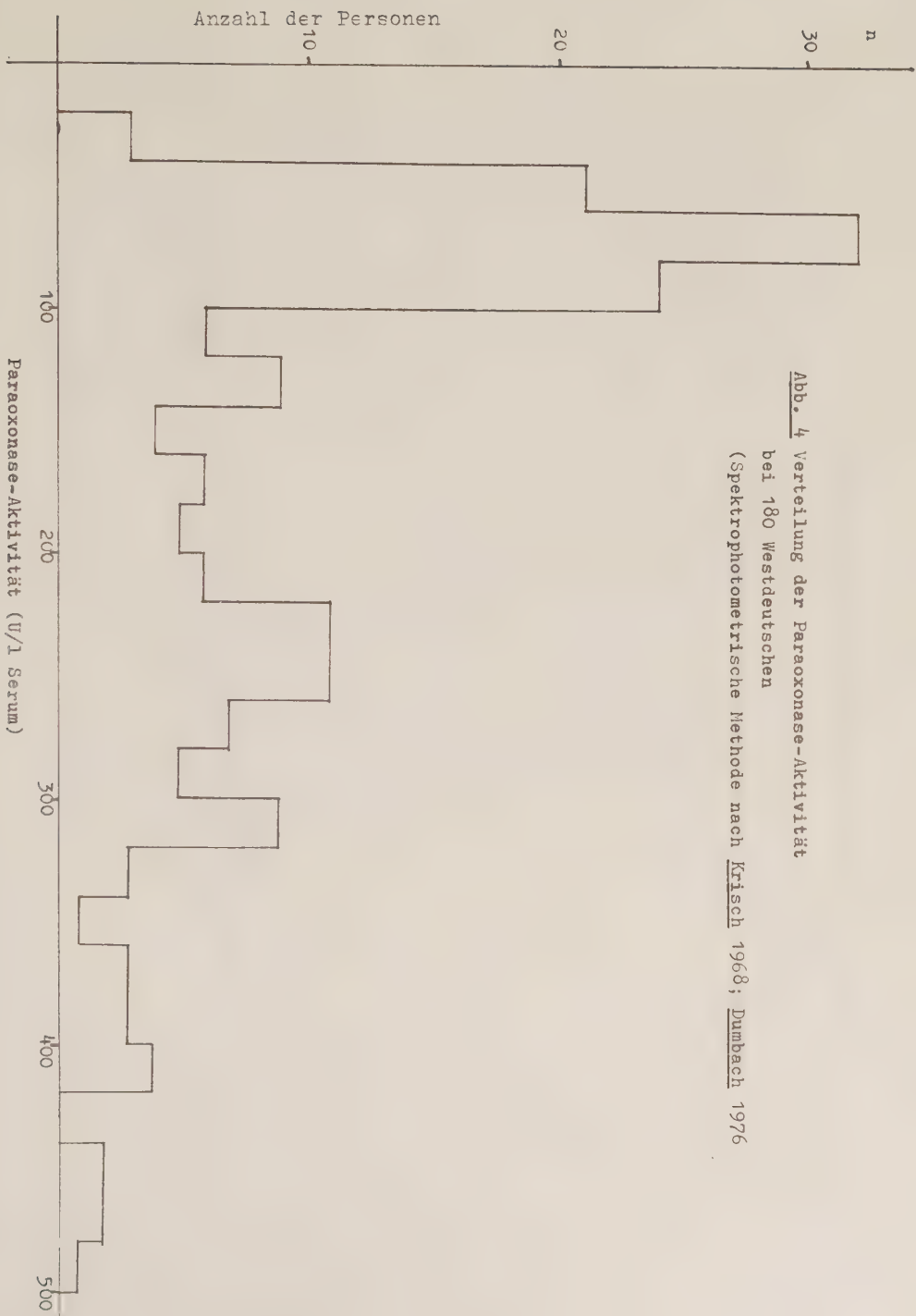
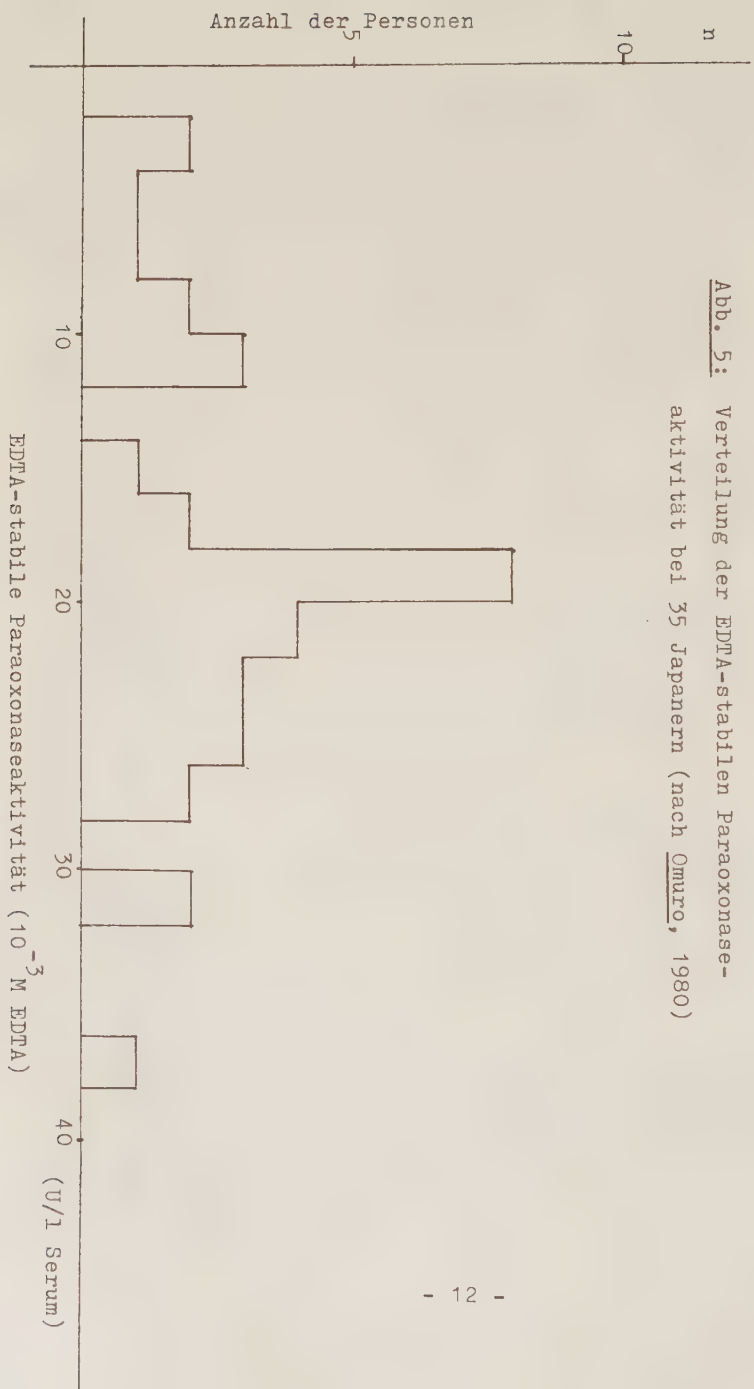


Abb. 4 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität
bei 180 Westdeutschen
(Spektrophotometrische Methode nach Krisch 1968; Dumbach 1976)



II. PROBLEMSTELLUNG

Die Untersuchungen von OMURO (1980) und von HIERONYMUS (1981) über die Verteilung der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität bei zwei asiatischen Volksgruppen ließen es interessant erscheinen, weitere ethnische Gruppen auf ihre Verteilung der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität hin zu untersuchen. Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte dies in der vorliegenden Arbeit für ein jugoslawisches Kollektiv erfolgen. Einwohner dieses Landes waren bisher noch nicht untersucht worden.

Neben der Klärung der Frage, ob sich für das untersuchte jugoslawische Kollektiv eine angenäherte Normalverteilung ermitteln läßt, sollte eine eventuelle Abhängigkeit der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität vom Alter und vom Geschlecht der Probanden geprüft werden.

Außerdem sollte eine Korrelationsbestimmung zwischen der von STRÖSSENREUTHER (Diss. in Vorb.) ermittelten Paraoxonase-Gesamtaktivität und der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität erfolgen.

III. Jugoslawien

Vielfältig und voller Widersprüche wie kein anderes europäisches Land ist Jugoslawien (=Land der Südslawen). Der geographischen Vielgestaltigkeit kann eine mindestens ebenso große ethnische und sprachliche Vielfalt gegenübergestellt werden. Abb. 6 zeigt die geographische Lage Jugoslawiens.



Abb. 6 : Geographische Lage Jugoslawiens

In einer Volkszählung 1971 ordneten sich auf die Frage nach ihrer nationalen Zugehörigkeit über 98% der jugoslawischen Bevölkerung nicht weniger als 24 ethnischen Gruppen zu.

Nur 1,3 % bezeichneten sich als Jugoslawen.

Statistisch werden die verschiedenen ethnischen Bestandteile der Bevölkerung in drei Kategorien unterteilt und zwar in Völker, Volksgruppen und sonstige nationale Gruppen. Die numerisch stärksten Bestandteile der Bevölkerung in den sechs autonomen Teilrepubliken bilden die Serben mit 39,7 % der Gesamtbevölkerung, die Kroaten mit 22,1 %, die Slowenen mit 8,2 %, die Makedonier mit 5,8 % und die Montenegriner mit 2,5 %, die ethnisch eigentlich zu den Serben gerechnet werden müssen. Unter den Volksgruppen stellen die Albaner mit 6,4 % und die Ungarn mit 2,3 % den stärksten Anteil. Als wichtigste Gruppe unter den nationalen Gruppen seien die Zigeuner mit 0,4 % erwähnt (nach BUESCHENFELD 1981).

Ebensowenig wie von einer jugoslawischen Nation gesprochen werden kann, gibt es eine jugoslawische Sprache. Vielmehr werden im Lande mindestens 16 verschiedene Sprachen gesprochen, wobei von den vielen verschiedenen Dialekten ganz abgesehen wird.

Eine mündliche Verständigung ist zwar weithin möglich, da fast 50 % der Bevölkerung eine der südslawischen Sprachen verwenden, die untereinander gewisse Übereinstimmungen aufweisen. Da aber neben dem lateinischen auch das kyrillische Alphabet im Gebrauch ist, gibt es jedoch erhebliche Verständigungsprobleme im Schriftverkehr.

Als Amtssprachen sind heute Slowenisch, Makedonisch, und Serbokroatisch/Kroatoserbisch zugelassen.

1. Rassistische Zuordnung der jugoslawischen Bevölkerung

Trotz neuer Klassifikationsversuche gilt die rassensystematische Grobeinteilung der Menschheit in drei Großrassen (Rassenkreise) nämlich die Europiden, die Mongoliden und die Negriden auch heute noch. Wie aus Funden von Cro-Magnon, Combe-Capelle (Dependance Dordogne, Frankreich) und der großen Ofnet- Höhle (bei Nördlingen) abgeleitet werden konnte, kam es im Jungpaläolithikum (Jüngere Altsteinzeit) wahrscheinlich durch Einwanderung des homo sapiens sapiens aus Asien (im Gegensatz zum homo sapiens neandertaliensis, der vermutlich schon ansässig war, aber ausstarb), zu einer Besiedelung des europäischen Raumes (nach GLOWATZKI 1976).

Weitere Wanderungswellen im Neolithikum (Jungsteinzeit) z. B. die sogenannten Bandkeramiker aus Kleinasien oder die Schnurkeramiker aus Polen und Rußland, die nach ihren jeweiligen Kulturen benannt sind, führten zu einer fortlaufenden Vermischung und Veränderung der ur-europiden Menschenformen.

Von den neun bis elf Rassen, in welche die anthropologisch-morphologisch orientierten Rassenforscher die europide Großrasse heute unterteilen, sind für die jugoslawische Bevölkerung, die ja auf jeden Fall dem europiden Rassenkreis zugeordnet werden muß, drei zu erwähnen:

1. Die dinaride (dinarische bzw. adriatische) Rasse.

Als morphologische Merkmale werden ein kurzer, hoher Kopf mit steilem Hinterhaupt, ein nach unten zu

schmales Gesicht mit hakiger Nase angegeben. Außerdem gelten die Dinariden als hochwüchsig, schlank bis hager und besitzen eine mittelhelle Haut. Als Verbreitungsgebiet gilt das Waldgebirge des südöstlichen Europa, also die Ostalpen, die dinarischen Gebirgsketten, Teile des Balkan, der Karpatenbogen und die Westukraine.

2. Die alpine (alpine) Rasse

Dieser Rasse werden morphologisch ein kurzer, runder Kopf mit niedrigem, rundlichen Gesicht, mittelhoher Nase und ein mittelgroßer rundlicher bis graziler Körperwuchs zugeschrieben.

Als Hauptverbreitungsgebiet gelten Zentralfrankreich, die Westalpen, Mittelitalien, Süddeutschland, Ungarn und die Tschechoslowakei.

3. Die mediterrane Rasse

Für sie gelten als morphologische Rassenmerkmale ein mittellanger Kopf, ovales Gesicht mit mittelhoher Nase und mittelgroßer, vollschlanker Körperwuchs.

Den heutigen Mediterraniden wird als Hauptverbreitungsgebiet Portugal, Spanien, Südfrankreich, West-, Süditalien, Griechenland und Nordafrika zugeschrieben.

In Abbildung 7 sind die Hauptverbreitungsgebiete der vorgenannten europiden Rassen geographisch sichtbar gemacht.

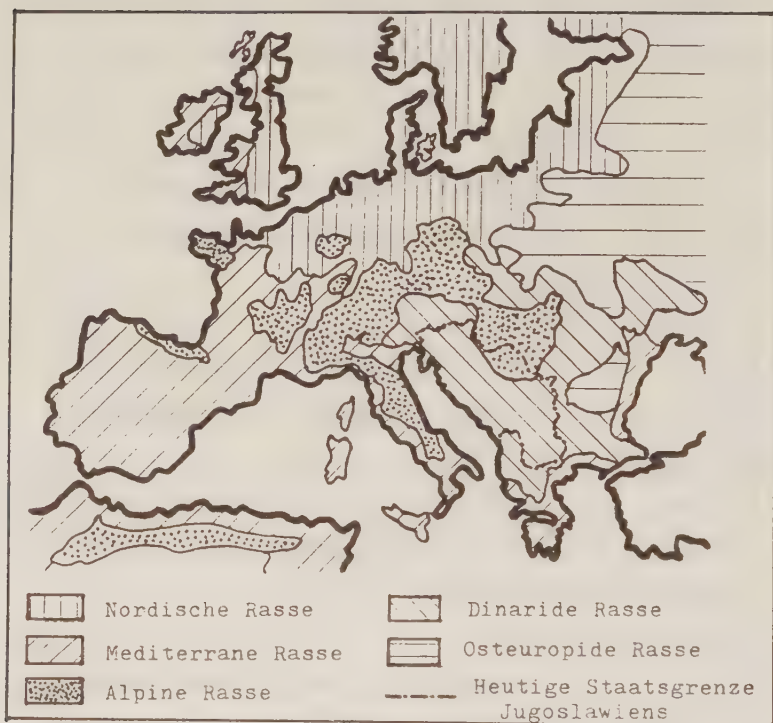


Abb. 7 : Menschenrassen im südlichen Europa

(modifiziert nach v. EICKSTEDT 1934)

Neben diesen drei wichtigsten Rassen in der Urbevölkerung Jugoslawiens sind noch kleinere Zentren mit nordischer und osteuropider Bevölkerungsstruktur zu nennen (nach v. EICKSTEDT 1934 und GLOWATZKI 1976).

Für die Herausbildung des heutigen Völkermosaiks muß man auch die mannigfachen Bevölkerungsverschiebungen erwähnen, die durch die vielen Wanderungsbewegungen im Laufe der Geschichte erfolgten. Vor allem die osmanische Okkupation

während des 14. bis 16. Jahrhunderts führte in der süd-slawischen Bevölkerung zu umfangreichen Bevölkerungsverschiebungen.

2. Bevölkerung Sloweniens

Ethnologisch gesehen ist die Bevölkerung Sloweniens wahrscheinlich dinarischer Herkunft, wobei aber auch Einflüsse alpinen und mediterranen Ursprungs nicht zu leugnen sind. Nach mannigfachen Bevölkerungsbewegungen und Umschichtungen im Laufe der Geschichte kam es in der zweiten Hälfte des 6. Jahrhunderts zu einer Besiedelung des nordjugoslawischen Raumes durch die Slowenen, einer Teilgruppe der Südslawen. In der Mitte des 7. Jahrhunderts entwickelte sich hieraus ein Staatsgefüge unter dem Namen Karautanien, das später unter Karl dem Großen als Herzogtum zum Gebiet der Franken kam.

Als Ende des 13. Jahrhunderts Slowenien vollständig unter die Herrschaft der Habsburger geriet, änderte sich an der ethnischen Lage der Slowenen nicht viel. Auch die Türkenherrschaft im 14. bis 16. Jahrhundert brachte keine große Umschichtung für die slowenische Bevölkerung, da die Scheidelinie Una- Suave- Donau zwischen Nord und Süd durch die Habsburger zu einer militärischen Grenze ausgebaut wurde. Diese Homogenität in der Bevölkerung blieb auch über die weiteren Jahrhunderte der Fremdherrschaft erhalten. 1918 schlossen sich die Slowenen dann dem jugoslawischen Königreich an, was ihnen eine größere Autonomie brachte. Im

Kriegsjahr 1943 erfolgte der Beitritt Sloweniens zur neuen jugoslawischen Föderation, die unter kommunistischer Führung entstanden war.

Nach der Volkszählung von 1971 zeigt die Bevölkerungsstruktur Sloweniens weiterhin eine große Homogenität in ihrer heutigen Zusammensetzung - ganz im Gegensatz zur Inhomogenität der meisten anderen autonomen Teilrepubliken Jugoslawiens.

Neben 94 % Slowenen treten in dieser Statistik nur 6 % andere ethnische Gruppen auf. Als wichtigste können die Kroaten mit 2,5 %, die Serben mit 1,2 % und die Ungarn mit 0,5 % genannt werden (GROTHUSEN K. D., 1975).

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Probanden

Es handelt sich um 154 nicht blutsverwandte Jugoslawen im Alter von 17 bis 55 Jahren, die in oder in der Umgebung von Ljubljana beheimatet waren.

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme waren die Probanden sämtlich wissentlich gesund.

2. Gewinnung der Seren

Den Probanden wurde mit Monovetten aus der Armvene etwa 5 ml Blut entnommen. Nach Eintreten der Gerinnung wurde mit ca. 3000 U/min 15 Minuten zentrifugiert, wonach im Durchschnitt je etwa 2 - 3 ml Serum gewonnen werden konnten.

3. Aufbewahrung und Transport

Das Serum wurde in kleine, dicht verschließbare Kunststoff-Probengläser dekantiert und bis zur Abfahrt im Laborkühlschrank des toxikologischen Instituts der Universität Ljubljana bei ca. 4°C aufbewahrt.

Zum Transport wurden die Serumproben zusammen mit tiefgefrorenen Kühlakkus in einen ebenfalls bei 4°C vorgekühlten Isolierbehälter verpackt, so daß die Proben stets bei einer Temperatur zwischen 2°C und 4°C gehalten wurden.

4. Lagerung der Proben bis zur Messung

Sofort nach Ankunft in Erlangen wurden die Seren auf -20°C tiefgefroren und bis zur Aktivitätsmessung bei dieser Temperatur aufbewahrt. Durch diese Behandlung treten keine Aktivitätsverluste auf, wie OMURO (1980) in vergleichenden Untersuchungen zeigte.

5. Messung der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität

Die Bestimmung der Paraoxonaseaktivität wurde nach dem Verfahren von KRISCH (1968) durchgeführt, wobei die Extinktion von p-Nitrophenol bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen wird, das bei der enzymatischen Hydrolyse von Paraoxon abgespalten wird.

Herstellung der Lösungen

0,1 m Glycin-Natronlauge-EDTA-Puffer (pH 11,2)

7,507 g Glycin und 292,3 mg Titriplex II abwiegen, etwa 900 ml Aqua bidest. zugeben. Mit Magnetrührer so lange rühren, bis alles gelöst ist.

Unter ständigem Rühren 35 %ige Natronlauge tropfenweise zugeben, bis ein pH-Wert von 11,2 eingestellt ist (pH-Meter).

Lösung mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

Trispuffer (pH 8,0)

12,114 g TRIS (Tris-hydroxymethyl-amino-methan) abwiegen, etwa 900 ml Aqua bidest. zugeben.

Mit Magnetrührer so lange rühren, bis alles Tris gelöst ist.

Unter ständigem Rühren 1,0 n HCl tropfenweise zugeben, bis ein pH-Wert von 8,0 eingestellt ist (pH-Meter).

Lösung mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

E 600 - Stammlösung

($1,2 \times 10^{-2}$ m in 0,1 m Trispuffer pH 8,0)

0,26 ml E 600 (Paraoxon) mit 0,1 n Trispuffer (pH 8,0) auf 100 ml verdünnen und im Mischgerät durch mechanisches Schütteln 5 - 10 Minuten mischen.

E 600 - Gebrauchslösung

Die Gebrauchslösung erhält man durch 1 : 5 Verdünnung der Stammlösung mit Aqua bidest.; z. B. 10 ml Stammlösung und 40 ml Aqua bidest.

Vor dem Pipettieren der Stammlösung wird diese zweckmäßigerweise etwa 10 bis 15 Minuten in ein Ultraschallbad gestellt, bis am Boden des Gefäßes keine Tröpfchen mehr zu sehen sind; die Mischung der Gebrauchslösung erfolgt analog.

Serum - Verdünnung

Für die Messung wurde das Serum 1 : 5 mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt, z. B. 1 ml Serum und 4 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung in ein Reagenzglas pipettiert und gemischt.

Ansatz

Alle benötigten Lösungen werden vorher im Wasserbad auf 25°C gebracht. Man pipettiert zur Messung in ein Reagenzglas:

3,3 ml Glycin-Natronlauge-EDTA-Puffer (pH 11,2)

0,5 ml 1 : 5 verdünntes Serum und zur Zeit $t_0 = 0$

1,0 ml E 600 - Gebrauchslösung.

Nach gründlichem Durchmischen mittels mechanischem Rüttler wird mit dieser Lösung eine Küvette (Schichtdicke $d = 1$ cm) gefüllt und in den Strahlengang des Photometers gebracht.

Messung

Zur Zeit $t_1 = 30$ sec nach Zugabe der E 600 - Gebrauchslösung wird die Extinktion bei $\lambda = 405$ nm und $T = 25^\circ\text{C}$ am Photometer abgelesen und notiert. Die zweite Ablesung erfolgt zur Zeit $t_2 = 180$ sec. ab E 600 - Zugabe. Ausgewertet wird die Extinktionsdifferenz t_2 minus t_1 , abzüglich des unter entsprechenden Bedingungen gemessenen Extinktions-Leerwertes (0,9 %ige Kochsalzlösung anstelle von Serumverdünnung im Meßansatz).

Der Leerwert wurde 2 - 3 mal täglich bestimmt und lag regelmäßig bei 0,005.

Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenzen in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycin-Natronlauge-EDTA-Puffer pH 11,2) bei 405 nm von

$18,05 \times 10^6 \text{ cm}^2 \text{ Mol}^{-1}$ zugrunde gelegt.

10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten danach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805.

Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf ml Serum durch Multiplikation mit 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 Min. durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens ($= 4,8 \text{ ml}$; Multiplikation mit 4,8) errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{Aktivität} &= \frac{E \times 10 \times 4,8 \times 10}{0,1805 \times 2,5} \\ &= E \times 1063 \text{ (U/l)} \end{aligned}$$

6. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der Serumpa-
roxonase nach KRISCH (1968) von allen 154 jugoslawischen
Probanden sind, geordnet nach steigender Aktivität ohne
EDTA-Zusatz, in Tabelle 1 wiedergegeben.

Diese Tabelle enthält ferner das Alter der Probanden,
ihr Geschlecht, und die Gesamtaktivität ohne EDTA (diese
Werte sind entnommen aus STRÖSSENREUTHER (Diss. in Vorb.)).
Bei einigen Proben reichte die Serummenge nur für einen
Meßansatz; in diesen Fällen wurde der Bestimmung der
Gesamtaktivität Priorität gegeben, so daß kein Wert
für die EDTA-stabile Serumpa-
roxonaseaktivität angegeben
wird.

Tab. 1: Aktivität der Serum-Paraoxonase bei 154 jugoslawischen Probanden, geordnet nach steigender Aktivität

lfd.Nr.	Fall Nr.	Name	Alter	Geschl.	Aktivität(U/l Serum) ohne EDTA ^x)	mit EDTA
1	63	Z.S.	27	f	28,70	14,88
2	154	L.S.	40	m	35,08	17,01
3	96	A.J.	50	m	41,46	-
4	73	Z.V.	28	f	43,58	11,69
5	93	S.M.	24	m	44,65	19,13
6	86	J.A.	33	m	45,71	20,20
7	127	S.A.	24	m	45,71	23,39
8	117	S.A.	50	f	46,77	22,32
9	112	J.M.	27	m	47,84	19,13
10	150	R.R.	35	m	48,90	20,20
11	145	B.V.	27	m	49,96	23,39
12	91	S.V.	44	m	51,02	34,02
13	21	R.V.	25	f	52,09	-
14	104	H.M.	52	m	52,09	21,26
15	28	M.M.	25	f	52,09	37,21
16	160	J.M.	40	f	53,15	13,82
17	121	M.M.	28	m	53,15	25,51
18	149	V.V.	42	f	54,21	26,58
19	142	K.H.	27	f	54,21	36,14
20	100	B.T.	30	f	55,28	29,76
21	116	C.A.	32	f	55,28	35,08
22	156	S.A.	39	m	56,34	-
23	132	I.H.	27	m	56,34	4,25
24	115	M.F.	23	m	56,34	18,07
25	119	M.J.	36	f	56,34	30,83
26	98	K.V.	28	f	56,34	31,89
27	18	O.A.	25	f	58,47	18,07
28	143	K.O.	26	f	58,47	35,08
29	105	B.D.	26	f	58,47	37,21
30	77	R.M.	42	f	59,53	19,13

^x) entnommen aus STRÖSSENREUTHER (Diss. in Vorb.)

lfd.Nr.	Fall Nr.	Name	Alter	Geschl.	Aktivität(U/l Serum)	
					ohne EDTA	mit EDTA
31	46	A.I.	18	m	59,53	30,83
32	61	T.S.	41	m	60,59	42,52
33	43	V.V.	27	m	60,59	44,65
34	85	K.A.	35	m	61,65	22,32
35	67	B.S.	30	m	62,72	29,76
36	59	J.F.	44	m	63,78	25,51
37	139	D.B.	28	m	63,78	34,02
38	79	P.M.	21	f	63,78	35,08
39	10	K.J.	25	m	64,84	35,08
40	56	P.M.	26	m	64,84	44,65
41	137	S.K.	33	f	65,91	23,39
42	27	P.A.	28	m	65,91	44,65
43	125	T.J.	32	m	66,97	21,26
44	72	C.T.	39	m	66,97	37,21
45	133	K.J.	45	m	68,03	18,07
46	128	O.F.	25	m	68,03	31,89
47	158	M.M.	31	m	68,03	37,21
48	19	S.D.	25	f	69,10	-
49	101	K.S.	39	m	69,10	20,20
50	157	H.J.	22	m	69,10	45,71
51	130	B.F.	20	m	69,10	46,77
52	122	H.B.	20	m	70,16	30,83
53	5	P.G.	25	m	70,16	36,14
54	1	M.G.	32	m	70,16	45,71
55	12	S.F.	25	m	70,16	46,77
56	52	B.M.	27	m	70,16	47,84
57	87	M.E.	26	m	71,22	29,76
58	11	R.J.	28	m	72,28	41,46
59	23	B.N.	26	f	72,28	44,65
60	38	C.T.	33	m	72,28	52,09
61	45	S.S.	17	m	72,28	53,15

lfd.Nr.	Fall Nr.	Name	Alter	Geschl.	Aktivität(U/l Serum)	
					ohne EDTA	mit EDTA
62	68	N.V.	23	f	73,35	43,58
63	4	Z.D.	24	m	76,54	51,02
64	89	J.J.	44	f	77,60	32,95
65	36	S.S.	27	f	77,60	34,02
66	14	K.J.	30	m	77,60	44,65
67	51	B.V.	37	f	77,60	45,71
68	110	L.B.	26	m	78,66	36,14
69	129	G.L.	24	m	78,66	36,14
70	17	T.Z.	25	f	78,66	43,58
71	75	K.A.	40	m	78,66	44,65
72	136	K.J.	28	m	79,73	44,65
73	2	J.V.	28	m	79,73	52,09
74	32	K-V.B.	26	f	80,79	46,77
75	120	M.A.	28	f	81,85	35,08
76	92	L.N.	22	f	81,85	41,46
77	34	R.D.	26	f	81,85	48,90
78	102	G.P.	29	m	82,99	39,33
79	41	O.R.	22	f	83,98	44,65
80	57	B.M.	43	m	83,98	44,65
81	64	B.A.	38	f	83,98	44,65
82	9	S.L.	25	m	89,29	44,65
83	42	G.I.	25	m	89,29	63,78
84	31	T.B.	27	f	94,61	43,58
85	144	P.U.	27	m	94,61	43,58
86	39	C.L.	25	f	95,67	46,77
87	16	E.T.	26	f	121,18	32,02
88	146	Z.R.	22	m	122,25	19,13
89	90	P.M.	39	m	135,00	32,95
90	37	Z.M.	31	f	140,32	14,88
91	58	S.P.	42	f	146,69	36,14
92	99	S.D.	28	m	152,01	26,58

lfd.Nr.	Fall Nr.	Name	Alter	Geschl.	Aktivität(U/l Serum)	
					ohne EDTA	mit EDTA
93	97	P.V.	36	f	156,26	14,88
94	152	J.M.	41	f	161,58	9,57
95	29	S.B.	25	f	162,64	12,76
96	25	F.P.	27	m	166,89	51,02
97	35	C.Z.	26	f	167,95	47,84
98	53	G.M.	44	f	172,21	15,95
99	153	K.J.	30	m	173,27	46,77
100	80	T.K.	36	f	174,33	22,32
101	44	R.V.	48	f	174,33	41,46
102	30	G-M.V.	26	f	177,52	48,90
103	159	F.J.	29	m	179,65	-
104	141	J.M.	32	m	195,59	21,26
105	111	O.A.	41	m	196,66	21,26
106	8	D.I.	25	m	201,97	45,71
107	94	G.J.	37	f	203,03	27,64
108	113	S.M.	23	m	204,10	36,14
109	82	V.R.	27	m	204,10	45,71
110	148	T.A.	38	m	207,29	36,14
111	135	M.A.	40	m	210,47	31,89
112	108	B.N.	39	m	211,54	43,58
113	54	P.V.	27	m	218,98	21,26
114	3	P.A.	24	m	220,04	43,58
115	66	M.A.	34	f	221,10	21,26
116	55	P.J.	38	m	223,23	34,02
117	126	G.M.	52	f	227,48	12,76
118	106	K.S.	31	m	229,61	23,39
119	84	K.A.	45	m	230,67	26,58
120	131	C.M.	28	f	230,67	35,08
121	107	S.R.	36	f	231,73	27,64
122	70	D.O.	26	m	238,11	19,13
123	95	P.L.	27	m	240,24	43,58

lfd.Nr.	Fall Nr.	Name	Alter	Geschl.	Aktivität(U/l Serum)	
					ohne EDTA	mit EDTA
124	151	P.J.	38	m	244,49	9,57
125	147	S.M.	29	f	244,49	30,83
126	50	R.M.	48	f	251,93	46,77
127	49	R.M.	37	f	252,99	29,76
128	69	B.J.	25	f	254,06	27,64
129	47	S.A.	17	f	254,06	64,84
130	20	S.B.	25	f	257,25	45,71
131	134	H.C.	42	m	258,31	31,89
132	60	T.S.	37	f	258,31	40,39
133	48	K.I.	43	f	260,44	49,96
134	7	M.A.	26	m	262,56	32,95
135	161	B.M.	29	f	274,25	22,32
136	62	P.V.	26	f	280,63	42,52
137	40	B.D.	25	f	284,88	30,83
138	78	D.A.	44	m	288,07	15,95
139	33	G-R.L.	25	f	289,14	48,90
140	65	S.A.	38	m	291,26	18,07
141	71	O.A.	38	m	297,64	15,95
142	6	F.J.	25	m	328,47	58,47
143	24	P.U.	25	m	331,66	42,52
144	103	Z.A.	24	m	338,03	32,95
145	22	P.N.	25	f	339,10	28,70
146	138	C.B.	26	m	357,17	31,98
147	124	K.J.	26	m	372,05	48,90
148	74	H.S.	31	f	385,87	44,65
149	109	S.A.	18	f	395,44	20,20
150	118	C.M.	19	f	405,00	24,45
151	88	K.B.	32	m	409,26	35,08
152	83	I.S.	26	f	442,21	9,57
153	114	G.M.	48	m	442,21	30,83
154	26	R.I.	29	m	463,47	47,84

V. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Erfassung und Auswertung der Daten

Zur Auswertung der Daten der 154 jugoslawischen Probanden fand zunächst eine Übertragung auf Lochkarten statt. Mit Hilfe des medizinischen Fachbereichsrechners und dem Programmpaket STATSYS (VICTOR et al. 1979) erfolgte dann die Auswertung, wobei noch folgende Unterprogramme Anwendung fanden:

- P 020 : Berechnung von Mittelwert, Minimum, Maximum, Fallzahl, Standardabweichung, und Schiefe der Verteilung der Parameter Alter und EDTA- stabile Paraoxonaseaktivität, sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt.
- P 022 : Berechnung der Klassenhäufigkeiten in Tabellenform und Erstellung von Histogrammen des Alters und der EDTA- stabilen Paraoxonaseaktivität für das Gesamtkollektiv, als auch für Männer und Frauen getrennt.
- P 030 : Berechnung des linearen Regressions- und Korrelationskoeffizienten zwischen Alter und EDTA- stabiler Paraoxonaseaktivität für die untersuchten Männer, Frauen, und das Gesamtkollektiv. Zusätzlich führt das Programm einen Test für den jeweiligen Korrelationskoeffizienten r durch (Null-

hypothese $r = 0$)

P 100 : Überprüfung auf eine Geschlechtsabhängigkeit mit Hilfe des WILCOXON-MANN-WHITNEY-Rangtests für unverbundene Stichproben.

Korrelationsdiagramme dazu wurden mit dem Plotprogramm von HOMMEL (1978) erstellt, und zwar wiederum für das Gesamtkollektiv, und für Männer und Frauen getrennt. Aus der Tabelle 2 sind die Verteilungsparameter für die EDTA-stabile Paraoxonaseaktivität und für das Probandenalter ersichtlich.

Die Abbildungen 8 - 10 zeigen die Verteilung der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität zunächst für das Gesamtkollektiv, sodann für Männer und Frauen getrennt. In Abbildung 11 ist zum Vergleich die Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität dargestellt (nach STRÖSSENREUTHER (Diss in Vorb.)).

Tab. 2 : Verteilungsparameter für die EDTA-stabile
Serumpaeroxonaseaktivität

EDIA-stab. Paraoxonaseaktivität (U/l Serum)							Alter (Jahre)			
Gruppe	Fall- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichg.	Minimal- wert	Maximal- wert	Konf.- Bereich für p=95%	Mittel- wert	Standard- abweichg.	Minimal- wert	Maximal- wert
Alle										
Proband.	149	33,52	12,32	4,25	64,84	31,53 35,52	30,92	7,85	17	55
Männer	85	34,32	12,22	4,25	63,78	31,59 36,87	30,84	7,74	17	55
Frauen	64	32,59	12,49	9,57	64,84	29,47 35,71	31,02	8,04	17	55

Abb. 8 : Verteilung der EDTA-stabilen Paraoxonase-
aktivität bei 149 Jugoslawen (10^{-3} M EDTA)

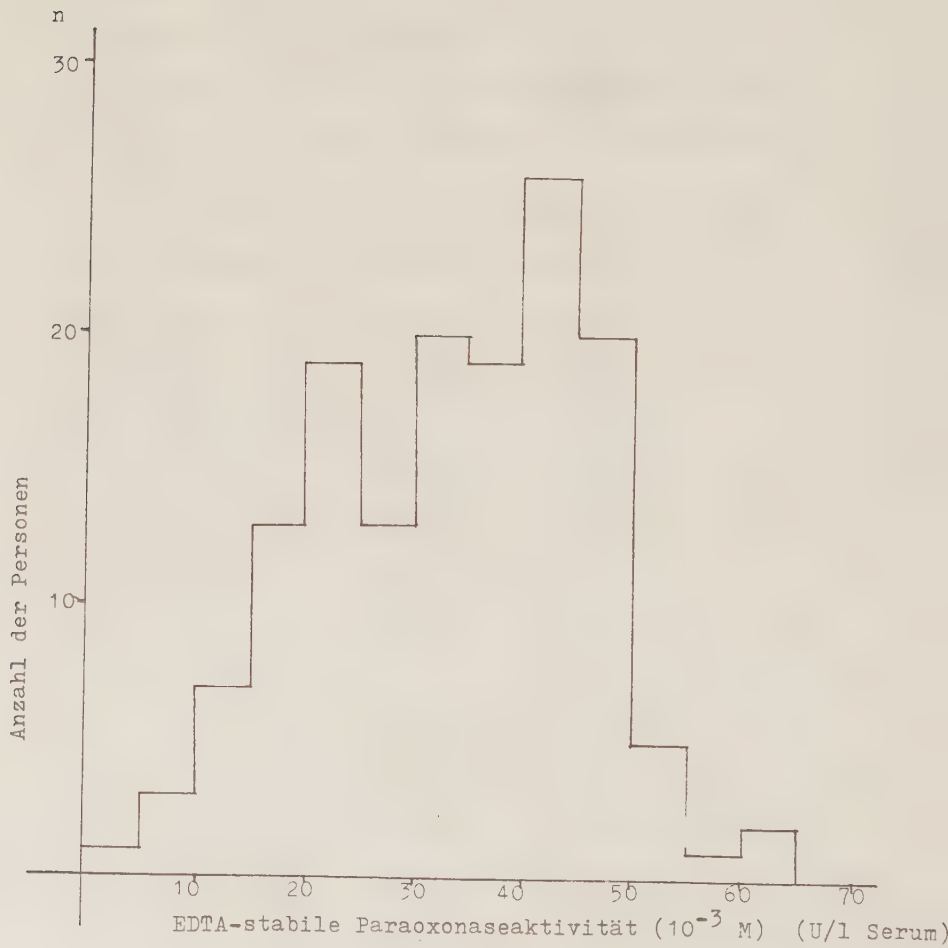


Abb. 9 : Verteilung der Paraoxonase-Aktivität mit
EDTA (10^{-3} M) bei 85 männlichen Jugoslawen

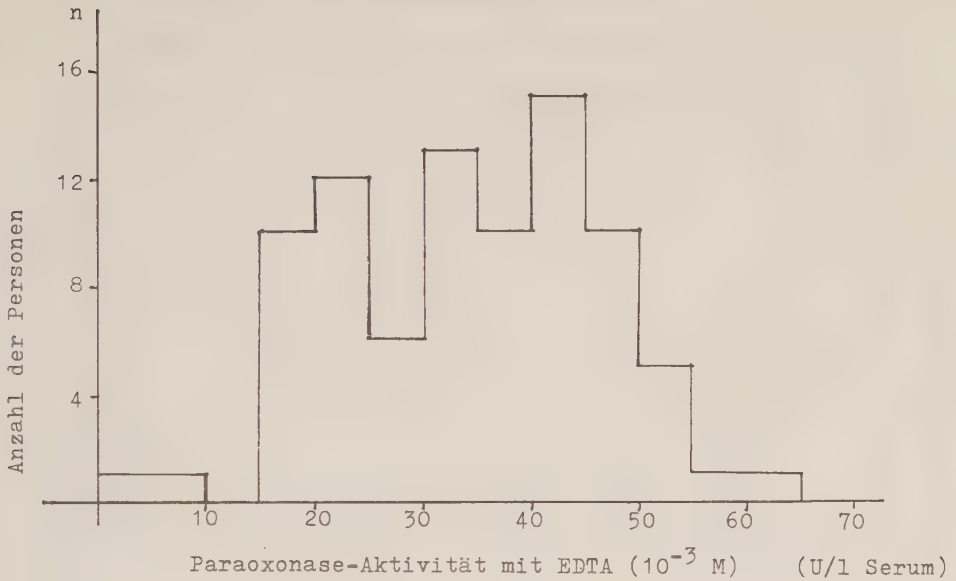
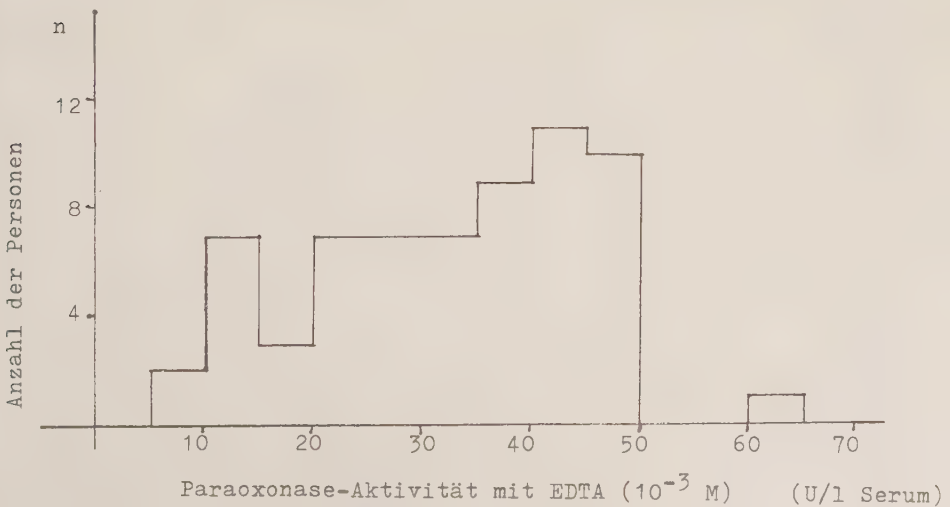
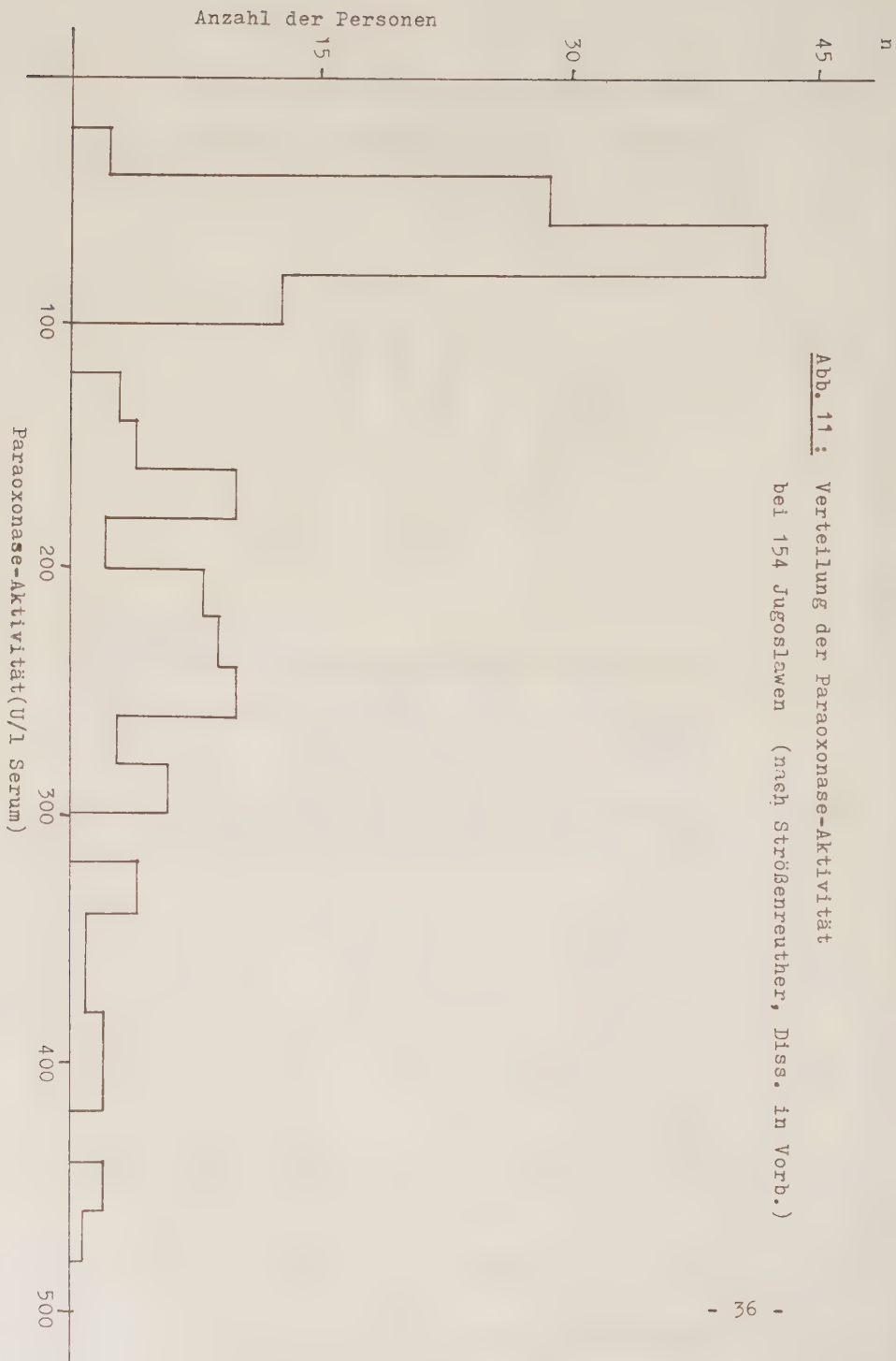


Abb. 10 : Verteilung der Paraoxonase-Aktivität mit
EDTA (10^{-3} M) bei 64 weiblichen Jugoslawen





2. Überprüfung auf eine Korrelation zwischen Probandenalter und EDTA-stabiler Paraoxonaseaktivität

Die mit Hilfe des Unterprogrammes P 030 erstellte Korrelationsberechnung für eine Beziehung zwischen Probandenalter und EDTA-stabiler Paraoxonaseaktivität erbrachte als Ergebnis folgende Korrelationskoeffizienten:

beim Gesamtkollektiv ($n = 149$) $r = -0,3054$

bei Männern ($n = 85$) $r = -0,3244$

bei Frauen ($n = 64$) $r = -0,2799$

Die beiden ersten Werte sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 1 \%$, der dritte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5 \%$ signifikant von Null verschieden, was bedeutet, daß nur ganz schwache Hinweise auf eine negative Korrelation bestehen dürften (Vergl. hierzu Abb. 12 - 14).

Abb. 12 : Korrelation zwischen Alter und EDTA-stabiler
Paraoxonaseaktivität (10^{-3} M EDTA) bei 149
Jugoslawen (Gesamtkollektiv)

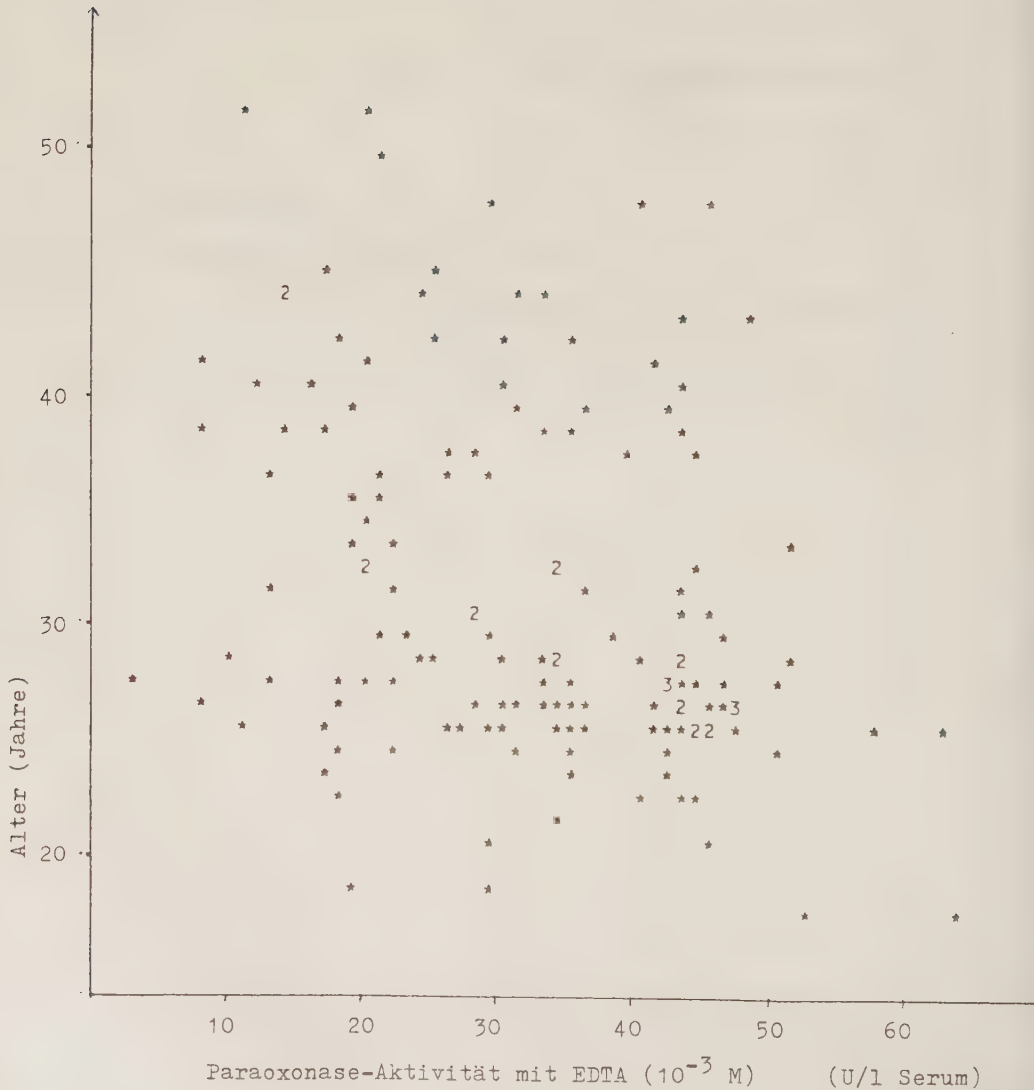


Abb. 13 : Korrelation zwischen Alter und EDTA-stabiler
Paraoxonaseaktivität (10^{-3} M EDTA) bei 85
männlichen Jugoslawen

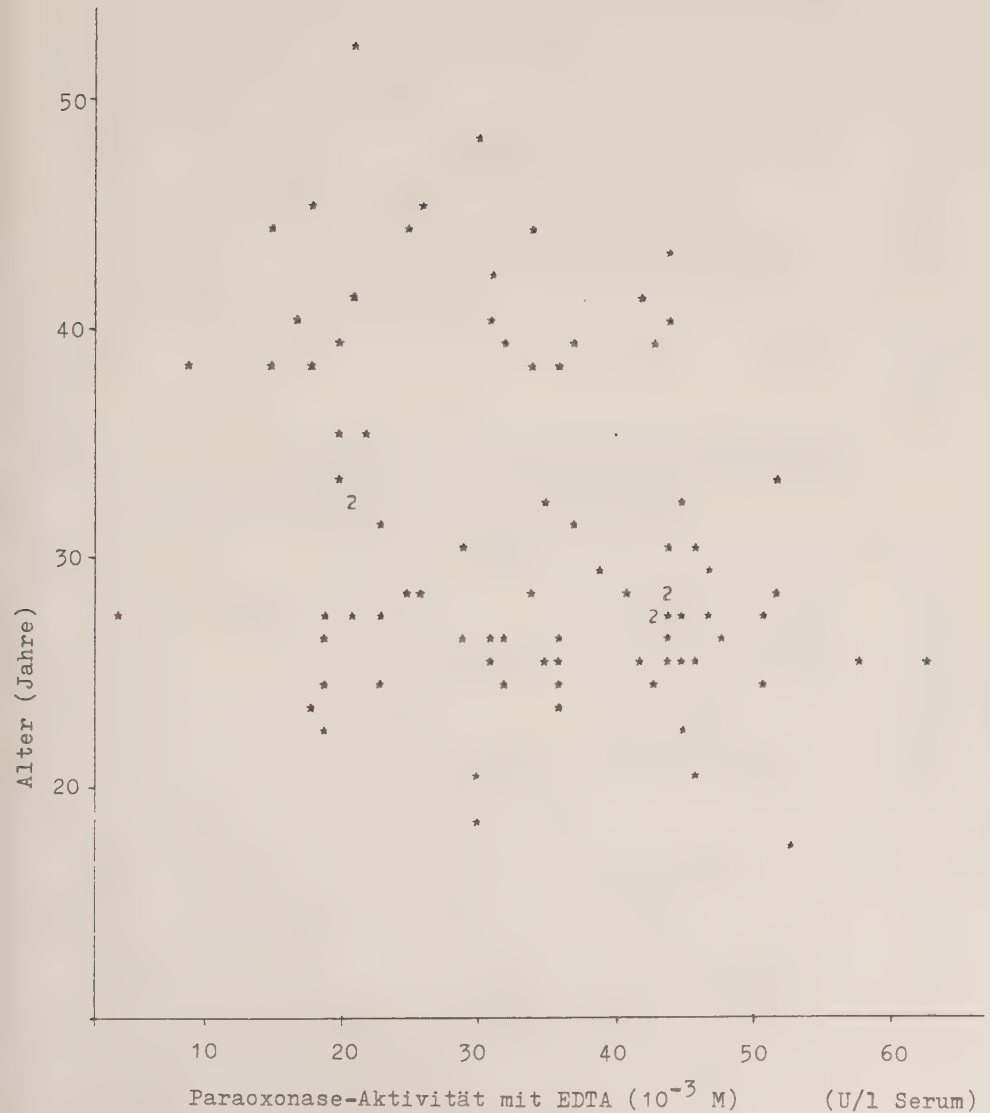
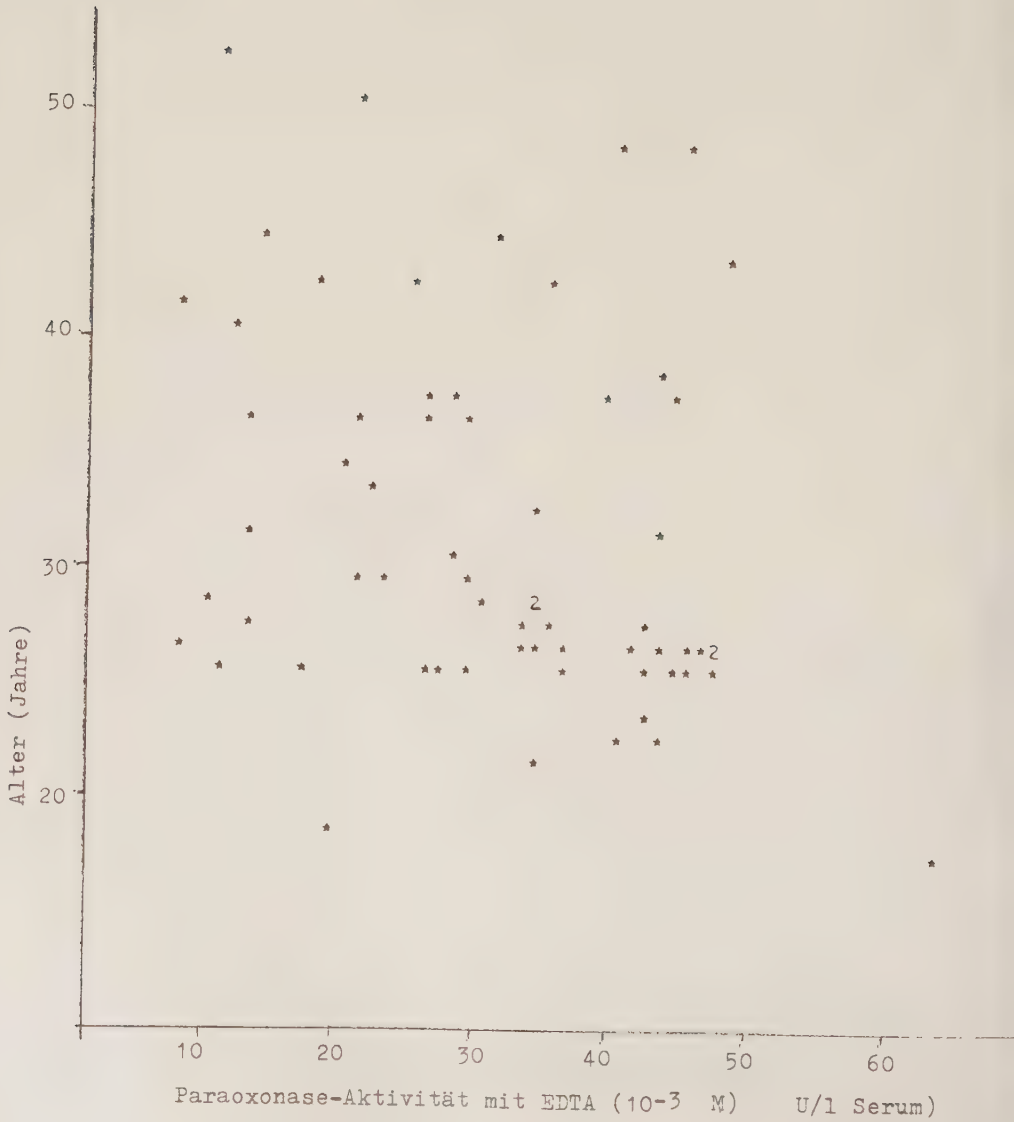


Abb. 14 : Korrelation zwischen Alter und EDTA-stabiler
Paraoxonaseaktivität (10^{-3} M EDTA) bei 64
weiblichen Jugoslawen



3. Überprüfung auf eine Geschlechtsabhängigkeit der EDTA-stabilen Paraoxonase

Für die Prüfung einer Geschlechtsabhängigkeit der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität wurde der WILCOXON-MANN-WHITNEY-Rangtest für unverbundene Stichproben (Unterprogramm P 100) durchgeführt. Mit Hilfe dieses Tests wird nachgeprüft, ob zwei unverbundene Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen.

Als Ergebnis erbrachte der Test, daß keine Geschlechtsabhängigkeit der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität besteht, da die H_0 - Hypothese nicht abgelehnt werden kann.

4. Prüfung einer Korrelation zwischen der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität und der Gesamtaktivität

Hierfür wurde wiederum eine Korrelationsberechnung mit Hilfe des Unterprogrammes P 030 durchgeführt. Für das Kollektiv von 149 Probanden ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,0010$.

Die entsprechenden Werte für Männer und Frauen getrennt lauten $r = +0,0283$ bzw. $r = -0,0288$.

Die graphischen Darstellungen (Abb. 15 - 17) zeigen, ebenso wie der Test für r , daß keinerlei Hinweise auf eine Korrelation zwischen der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität und der Paraoxonasegesamtaktivität vorhanden sind. Die Korrelationskoeffizienten sind nicht signifikant von Null verschieden.

Abb. 15 : Korrelation zwischen EDTA-stabiler Paraoxonase-aktivität und Paraoxonase-Gesamtaktivität bei 149 Jugoslawen (Gesamtkollektiv) (10^{-3} M EDTA)

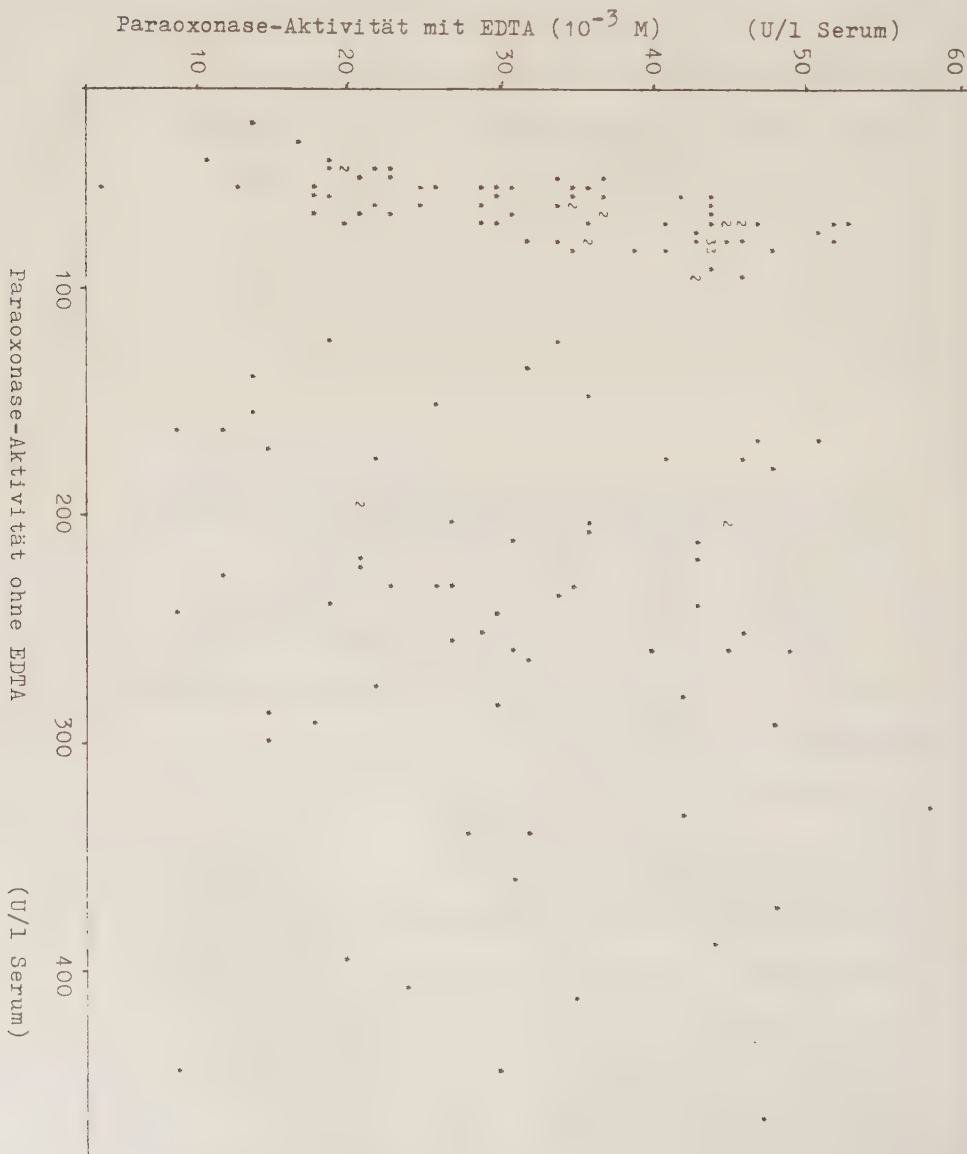


Abb. 16 : Korrelation zwischen EDTA-stabiler Paraoxonase-aktivität und Paraoxonase-Gesamtaktivität bei 88 männlichen Jugoslawen (10^{-3} M EDTA)

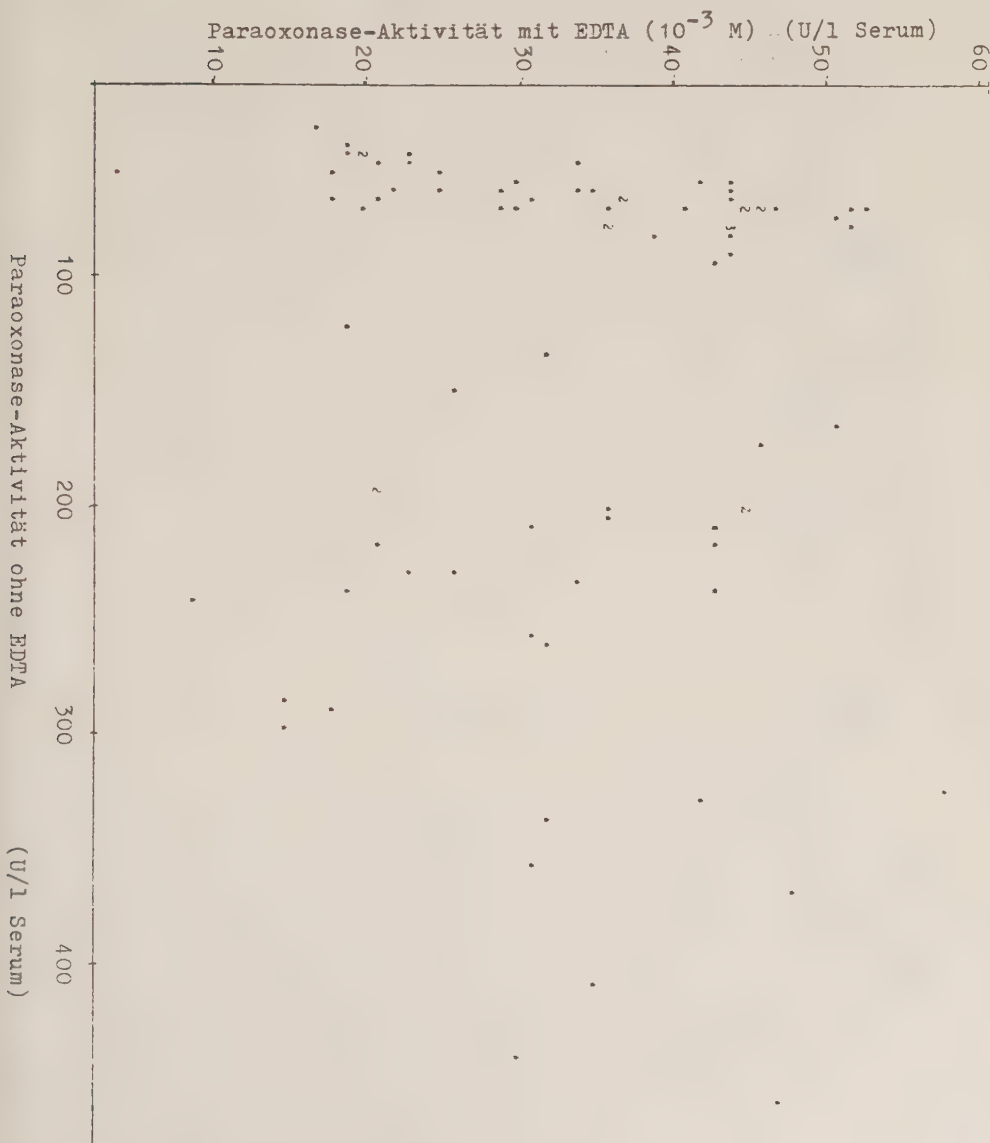
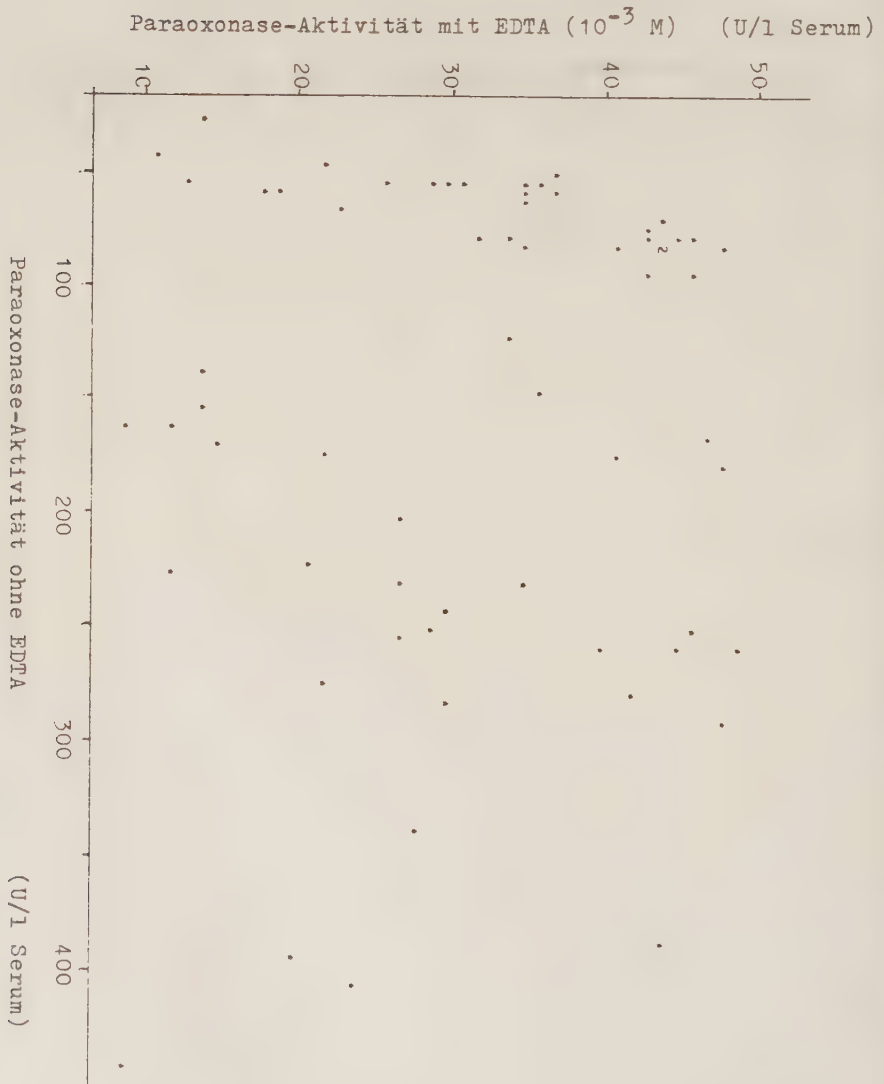


Abb. 17 : Korrelation zwischen EDTA-stabiler Paraoxonase-aktivität und Paraoxonase-Gesamtaktivität bei 66 weiblichen Jugoslawen (10^{-3} M EDTA)



VI DISKUSSION

Die mit EDTA (10^{-3} M) im Meßansatz ermittelten Verteilungskurven (Abb. 8 - 10) für das Gesamtkollektiv von 149 jugoslawischen Probanden, sowie für Männer und Frauen getrennt, weisen annähernd eine Normalverteilung auf. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen von OMURO (1980) und HIERONYMUS (1981) ergeben sich also keine grundlegend verschiedenen Ergebnisse hinsichtlich der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität; vielmehr konnten deren Ergebnisse aus der Untersuchung ostasiatischer Kollektive auch für das hier untersuchte jugoslawische bestätigt werden, das im Vergleich zu den beiden vorgenannten im Hinblick auf die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität allerdings deutlich von den ostasiatischen abweicht und eine typisch mitteleuropäische Verteilung zeigt (STRÖSSENREUTHER, Diss. in Vorb.).

Eine Korrelation zwischen der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität, wie sie von STRÖSSENREUTHER (Diss. in Vorb.) für das gleiche Kollektiv ermittelt wurde, und der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität läßt sich nicht feststellen. Auch in diesem Punkt können somit die Ergebnisse früherer Untersuchungen, wie z. B. der von HECHTEL (1980), bestätigt werden, daß insbesondere keinerlei Zusammenhang zwischen der Größe der EDTA-stabilen Paraoxonaseaktivität und der Zugehörigkeit

zu einer der drei Gesamtaktivitätsgruppen besteht. Insgesamt lagen die Restaktivitäten nach Hemmung durch EDTA in 10^{-3} molarer Konzentration zwischen 4,25 und 64,84 U/l.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der EDTA-stabilen Serumparaoxonaseaktivität kann verneint werden, während schwache Hinweise auf eine negative Korrelation zum Probandenalter gegeben sind, was auf eine Abnahme des durch EDTA nicht hemmbaren Anteiles der menschlichen Serumparaoxonase im höheren Alter hindeuten würde. Für eine weitere Klärung des Sachverhaltes werden Familienuntersuchungen als nächster Schritt vorgeschlagen; auch sollte untersucht werden, welcher Natur die mutmaßliche Altersabhängigkeit ist.

VII ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit konnten die von OMURO (1980) HIERONYMUS (1981) und HECHTEL (1980) gefundenen Ergebnisse bestätigt werden, da sich für die EDTA-stabile Serumpa-
roxonaseaktivität des jugoslawischen Probandenkollektivs ebenfalls eine angenäherte Normalverteilung ermitteln ließ.

Eine Zuordnung zu einer der drei Paraoxonasetypen ist mit EDTA als Hemmstoff nicht möglich. Es besteht kein Zusammenhang zwischen EDTA-stabiler und Gesamtaktivität im menschlichen Serum.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der EDTA-stabilen Paraoxonase ist zu verneinen.

Es scheint schwache Hinweise auf eine negative Korrelation zwischen EDTA-stabiler Paraoxonaseaktivität und Alter zu geben.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIDGE, W.N.:
Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.
Biochem. J. 53, 110 (1953a)
2. ALDRIDGE, W.N.:
Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.
Biochem. J. 53, 117 (1953b)
3. BRAUN, W., DÖNHARDT, A.:
Vergiftungsregister
Thieme, Stuttgart 1975
4. BÜSCHENFELD, H.:
Jugoslawien
Ernst Klett, Stuttgart 1981
5. DUMBACH, J.:
Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase (EC3.1.1.2.)
Dissertation Erlangen 1976

6. EICKSTEDT, E. Frh.v.:
Rassenkunde der Menschheit.
Stuttgart 1934
7. ERDÖS, E.G., BOGGS, L.E.:
Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood.
Nature (Lond.) 190, 716 (1961)
8. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, Mannheim 1975
9. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., RABAST, U.,
LINDORF, H.H.:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholin-
esterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-
phosphat).
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)
10. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., BAUMGARTNER, W.,
PÉTEŇYI, M., BURGIS, H., LINDORF, H.H., METZNER, H.:
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergift-
barkeit der Serumcholinesterase durch E 600 und der
Aktivität des E 600 spaltenden Enzymsystems in
menschlichen Seren.
Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)

11. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., LINDORF, H.H.,
PÉTÉNYI, M., FLÜGEL, M., FISCHER, Th., HILLER, Th.:
Genetisch determinierter Polymorphismus der mensch-
lichen Serumpaeroxonase (EC 3.1.1.2.)
Humangenetik 17, 331 (1973)
12. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., HOMMEL, G., DUMBACH, J.:
On the genetics of the human serum paraoxonase
(EC 3.1.1.2.).
Hum. Genet. 50, 313 (1979)
13. GLOWATZKI, G.:
Die Rassen des Menschen
Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1976
14. GROB, D.:
The administration of di-isopropylfluorophosphate
(DFP) to man. Effects on plasma and erythrocyte
cholinesterase; general systemic effects; use in
study of hepatic function and erythropoiesis; and
properties of plasma cholinesterase.
Bulletin John Hopkins Hospital 81, 217 (1947)
15. GROTHUSEN, K.G.:
Jugoslawien (Südosteuropa-Handbuch; Bd. 1)
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1975

16. HECHTEL, R.:

Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase
durch EDTA.

Dissertation Erlangen 1980

17. HOMMEL, G.:

PIOT-Computerprogramm zur Darstellung von
Korrelationsdiagrammen.

Erlangen 1976

18. KOELLE, G.B.:

Cholinesterase and anticholinesterase agents.

Handbuch der experimentellen Pharmakologie,
Ergänzungswerk.

Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

19. KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-
phosphat durch menschliches Serum.

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)

20. MAIN, A.R.:

The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-
p-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in sheep serum.

Biochem. J. 74, 10 (1960a)

21. MAIN, A.R.:

The differentiation of the A-type esterases in sheep serum.

Biochem. J. 75, 188 (1960b)

22. MOESCHLIN, S.:

Klinik und Therapie der Vergiftungen.

Thieme, Stuttgart 1980

23. MOUNTER, L.A., WHITTAKER, V.P.:

The hydrolysis of esters of phenol by cholinesterase and other esterases.

Biochem. J. 54, 551 (1953)

24. NEAL, R.A.:

Enzymatic mechanism of metabolism of the phosphorothioate insecticides.

Arch. Intern. Med. 128, 118 (1971)

25. OMURO, O.:

Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.

Dissertation Erlangen 1980

26. POORE, R.E., NEAL, R.A.:

Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)

27. SCHRADER, G.:

Chlorothion: Ein wenig giftiges Insektizid aus der Reihe der Thiophosphorsäureester.

Angewandte Chemie 66, 265 (1954)

28. SCHWIDETZKY, I.:

Die neue Rassenkunde.

Gustav fischer Verlag, Stuttgart 1972

29. SKRINJARIC-SPOLJAR, M., REINER, E.:

Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenylphosphate and ethyl-o-nitrophenyl-ethylphosphate by human sera.

Biochem. Biophys. Acta 165, 289 (1968)

30. STRÖSSENREUTHER, O.:

Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Jugoslawien.

Dissertation in Vorbereitung

31. VICTOR, N., HÖRMANN, A., EDER, L.:

STATSYS-Beschreibungs- und Benutzeranleitung

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH
München 1973

32. WALTER, E.:

Biomathematik für Mediziner.

B.G. Teuber, Stuttgart 1972

33. ZECH, R., ZÜRCHER, K.:

Organophosphate splitting serum enzymes in
different mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, für den mir zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz und die freundliche Übernahme des Korreferates herzlich danken.

Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas, für ihre außerordentlich große Hilfsbereitschaft sowie den mir zu jeder Zeit freundlich erteilten Rat.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. et jur. Dr. h.c. Janez Milcinski und Frau Mag. Majda Zorec-Karlovsec vom Institut Za Sodno Medicinio der Universität Ljubljana, ohne deren Hilfe die Gewinnung der Serien nicht möglich gewesen wäre.

LEBENS LAUF

Name: R o s e n b a u e r , Hartmut

Geb.-Datum: 9. September 1951

Geb.-Ort: Nürnberg

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Eltern: Wilhelm Rosenbauer, Einkaufsleiter

Charlotte Rosenbauer, geb. Conrad

Schule: September 1957 - Juli 1961 Volksschule

September 1961 - Juni 1971 neusprachl.

Gymnasium mit Abschluß Abitur

Studium: WS 71/72 - SS 81 an der Friedrich-

Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Studium der Zahnmedizin von November 1976

bis Juli 1981

Staatsexamen von Juli 1981 - Februar 1982

Bestallung als Zahnarzt am 22. Februar 1982

Berufstätigkeit als Zahnarzt:

März - April 1982 in Weiden/Opf.

Mai 1982 - Juli 1983 bei der Bundeswehr

seit September 1983 in Forchheim

